

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
11 de Noviembre de 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/096261 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 38/13,
9/00, 9/08, A61P 17/02

Guadalajara, Jalisco 44290 (MX). **TORNERO MON-
TAÑO, José, Rubén**; Av. Hidalgo 737 S.H., Col. Centro,
Guadalajara, Jalisco 44290 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2003/000040

(74) Mandatario: **GARCÍA VILLA, Porfirio**; A las Sierras
Nº 121, Col. Prados Vallarta, C.P. 45020 Zapopan, Jal.
(MX).

(22) Fecha de presentación internacional:

2 de Mayo de 2003 (02.05.2003)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Solicitante e

(72) Inventor: **JIMENEZ BAYARDO, Arturo** [MX/MX];
Avenida Hidalgo No. 737 S.H., Colonia Centro, Guadala-
jara, Jalisco_44290 (MX).

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores: **LOPEZ SANCHEZ, Isabel**; Av. Hidalgo
737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco_44290 (MX).
SANCHEZ CASTELLANOS, Victoria, E.; Av. Hi-
dalgo 737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco 44290
(MX). **BAYZA DURAN, Leopoldo, M.**; Av. Hidalgo
737 S.H., Col. Centro, Guadalajara, Jalisco 44290 (MX).
GONZALEZ, Jaime, R.; Av. Hidalgo 737 S.H., Col.
Centro, Guadalajara, Jalisco 44290 (MX). **QUINTANA
HAU, Juan de Dios**; Av. Hidalgo 737 S.H., Col. Centro,

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: METHOD OF PREPARING AN AQUEOUS SOLUTION OF CYCLOSPORIN-A AND RESULTING AQUEOUS SO-
LUTION

(54) Título: METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION ACUOSA DE CICLOSPORINA-A Y SOLUCION ACUOSA RE-
SULTANTE

(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing a topically-applied pharmaceutical ophthalmic solution of cyclosporin-A in an aqueous solution for the treatment of different ocular ailments. The inventive method comprises a first phase consisting in preparing an ophthalmic carrier solution and a second phase consisting in solubilising the cyclosporin-A. According to the invention, the solutions obtained in the first and second phases are mixed while being agitated at a speed of 500 to 550 rpm in order to produce an aqueous solution of cyclosporin-A which is effective for the treatment of ocular disorders. The invention also relates to the novel aqueous solution of cyclosporin-A obtained using the above-mentioned method, which offers improved effectiveness, safety and performance in respect of the topical application thereof and which improves a patient's tolerance to the treatment.

(57) Resumen: Un método para preparar una solución oftálmica farmacéutica de Ciclosporina-A en un medio acuoso de aplicación tópica para el tratamiento de distintos padecimientos oculares. El método comprende una primera fase que consiste en preparar una solución acarreadora oftálmica, y una segunda fase que consiste en solubilizar la Ciclosporina-A; y en que las soluciones obtenidas en la primera y segunda fases se mezclan mientras se mantiene una agitación de 500 a 550 rpm para obtener una solución acuosa de Ciclosporina-A eficaz para el tratamiento de afecciones oculares. La invención abarca también la novedosa solución acuosa de Ciclosporina-A obtenida mediante el método antes descrito, la cual ofrece mayor eficacia, seguridad y rendimiento en su aplicación tópica y que favorece la tolerancia del paciente al tratamiento.

WO 2004/096261 A1

BEST AVAILABLE COPY



*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION ACUOSA DE CICLOSPORINA-A Y SOLUCION ACUOSA RESULTANTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 1. Campo de la Invención.

La invención se relaciona con una solución oftálmica para el tratamiento de diversas afecciones del ojo. Específicamente, la invención está relacionada con una solución acuosa de Ciclosporina-A de uso tópico, y un método para mantenerla estable y biodisponible, lo que proporciona
10 una mayor eficacia, seguridad y rendimiento en su aplicación y que además favorece la tolerancia del paciente al tratamiento.

2. Descripción del Arte Previo.

La Ciclosporina-A es un oligopéptido cíclico producto metabólico del hongo *Beauveria nivea* (*Tolypocladium inflatum* Gams o *Trichoderma polysporum*). Su fórmula química condensada es $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ y su peso
15 molecular es de 1202.64. Dentro de sus principales propiedades como péptido cíclico hidrofóbico es que su fórmula anhidra contiene no menos del 98.5% y no mas del 101.5% de Ciclosporina-A. Este compuesto es soluble en alcohol etílico, metanol y aceite, y prácticamente insoluble en
20 agua purificada. Se ha utilizado en estudios de psoriasis, linfoma, síndrome mielodisplásico, síndrome de Sjögren, transplante de córnea y síndrome de ojo seco, siendo su principal función la inmunosupresión. En el humano, ha sido utilizado de manera tópica en concentraciones que van desde el 2% hasta concentraciones menores como 0.01% a 0.1%.

25 El uso tópico de la Ciclosporina-A en el ojo reduce significativamente el número de linfocitos activos en la conjuntiva y en las glándulas lagrimales. También, la Ciclosporina-A representa un nuevo tratamiento para el síndrome de ojo seco, ya que estimula la secreción lagrimal de la glándula lagrimal principal y de las glándulas lagrimales

accesorias y evita la apoptosis inducida por linfocitos en las células acinares. Otras ventajas que ofrece la Ciclosporina-A es la prevención de la infiltración linfocitaria reduciendo la expresión del ligando Fas, disminuye la expresión de HLA DR y de algunos marcadores moleculares relacionados con la inmunidad y la apoptosis.

A pesar de los beneficios clínicos de la Ciclosporina-A, su característica de ser prácticamente insoluble en agua ha representado una limitación importante y su uso tópico en el tratamiento de padecimientos oculares se ha limitado únicamente a formulaciones con vehículos oleosos, cuya aplicación en la superficie del ojo se sabe produce incomodidad en el paciente.

Las presentaciones farmacéuticas de este compuesto más recientes son cápsulas de gelatina blanda y soluciones oleosas orales e inyectables. Las presentaciones en forma de soluciones en su mayoría contienen aceites que permiten la solubilización de la Ciclosporina-A.

En la actualidad, se conocen presentaciones farmacéuticas de la Ciclosporina-A utilizando la misma Ciclosporina-A como principio activo disuelto en medios oleosos como se describe, por ejemplo, en la patente Norteamericana No. 5,411,952 de Kaswan. En esta patente se propone una composición oftálmica de Ciclosporina-A, de uso tópico, para el tratamiento de padecimientos oculares para mejorar o restaurar la producción lagrimal. Para ello, sin embargo, se propone disolver la Ciclosporina-A en aceite de maíz.

La patente Norteamericana No. 5,698,533 de Kang describe también una composición farmacéutica oftálmica preparada mezclando una sustancia oleosa o semi-sólida (lanonina o petrolatum) la cual contiene a un ingrediente activo, como la Ciclosporina-A, con agua a una temperatura superior al punto de fusión de dicha sustancia oleosa. La mezcla obtenida se nebuliza para formar gotas que habrán de aplicarse en el ojo del

paciente. Igual que la del párrafo anterior, esta composición oftálmica está hecha a base de un medio oleoso.

La patente Norteamericana No. 5,342,625 hace referencia a composiciones farmacéuticas que contienen Ciclosporina-A en forma de microemulsión pre-concentrada, en la que se tienen una fase hidrofílica, una fase lipofílica (en la cual se solubiliza la Ciclosporina-A) y un surfactante. Esta microemulsión pre-concentrada es del tipo O/W (aceite en agua) y utilizan para la fase lipofílica compuestos oleosos.

La patente Norteamericana No. 5,858,410 describe la forma de obtener composiciones farmacéuticas que contienen Ciclosporina-A en forma de nanopartículas que son dispersas en una fase líquida o semisólida, o incluso en una fase sólida. En esta patente la Ciclosporina-A se encuentra en forma asociada a nanopartículas insolubles dispersa en una fase líquida.

La patente Norteamericana No. 6,447,806 describe el proceso de obtención de nanopartículas de Ciclosporina-A eléctricamente neutras. Para lograr la estabilización, las partículas se recubren con el POPG (palmitoil-oleil-fosfatidil-glicerol). Las partículas estabilizadas pueden ser utilizadas para la fabricación de diferentes formas farmacéuticas, en las cuales la Ciclosporina-A se encuentra en forma de nanopartículas.

En las patentes referidas anteriormente, la Ciclosporina-A se encuentra en forma insoluble, asociadas a fases oleosas o en forma de nanopartículas. En cambio, con la presente invención se logra la solubilización de la Ciclosporina-A en un medio acuoso. Como evidencia de la solubilización se tienen los resultados obtenidos en los estudios por Microscopía Electrónica de Transmisión TEM (Transmitted Electron Microscopy) y Dispersión Dinámica Luminosa DLS (Dynamic Light Scattering).

No obstante, a la fecha no se sabe de alguna presentación acuosa de la Ciclosporina-A probablemente debido en gran parte a que la solubilidad

de la Ciclosporina-A en agua se encuentra entre 20 y 30 $\mu\text{g/mL}$ por lo cual ha sido difícil preparar un producto disuelto en medio acuoso. Por ello, la Ciclosporina-A se ha formulado en soluciones oleosas dentro de las que se encuentran una gran cantidad de excipientes, por ejemplo, aceites animales y aceites vegetales. Sin embargo, estas preparaciones de Ciclosporina-A, ya sea en forma de solución oleosa o microemulsiones, tienen varias limitaciones como su pobre biodisponibilidad, ya que debido a su baja solubilidad en agua se produce precipitación del activo al ser aplicada en el ojo. Otra desventaja es que las preparaciones oleosas causan irritación en los ojos, visión borrosa y producen intolerancia al medicamento.

Los medicamentos que son aplicados en la superficie del ojo deben cumplir con ciertas características de pH, osmolaridad, conductividad, esterilidad, cuantificación del o los ingredientes activos, tiempo de permanencia y claridad de visión posterior a la aplicación, para ser aceptados por los pacientes. En el caso de la Ciclosporina-A y otros ingredientes activos terapéuticos insolubles en agua purificada, deben ser preparados en soluciones oleosas, ungüentos o suspensiones que presentan numerosas desventajas contra las soluciones acuosas. Algunas de estas desventajas son, por ejemplo, la sensación de adhesión de los párpados y la visión borrosa por tiempo prolongado después de la aplicación.

OBJETOS DE LA INVENCION

Habida cuenta de las reconocidas propiedades de la Ciclosporina-A en el tratamiento de las diferentes afecciones oculares, un objeto principal de la invención es proporcionar una nueva solución acuosa de Ciclosporina-A, cuyo campo de aplicación abarque todas las enfermedades con involucro ocular en las que es indispensable lograr una modulación de las respuestas del sistema inmune. Por ejemplo, transplantes de córnea,

enfermedades sistémicas de índole autoinmune con afección ocular (por ejemplo síndrome de Sjôgren, lupus, artritis reumatoide), síndrome de ojo seco relacionado o no con el síndrome de Sjôgren, escleritis y uveítis, entre otras. Esta variedad de usos se obtiene gracias a la acción moduladora
5 directa de la Ciclosporina-A sobre los linfocitos T presentes en los distintos sitios afectados en el ojo (glándula lagrimal, conjuntiva, esclerótica, úvea, etc.), lo cual da como resultado la normalización de la función glandular, conjuntival y/o uveal, con la consecuente disminución de los efectos del padecimiento sobre la función visual.

10 Otro objeto de la invención es proponer una solución oftálmica de Ciclosporina-A en medio acuoso, no oleoso, para uso tópico, para el tratamiento de las diferentes afecciones oculares, la cual disminuye los inconvenientes arriba señalados que caracterizan a aquellas soluciones de dicho ingrediente activo en medios oleosos.

15 Otro objeto mas de la invención es un nuevo método para solubilizar en agua la Ciclosporina-A de forma que se obtenga una solución acuosa de uso tópico. Para obtener la deseada solubilidad de la Ciclosporina-A se ha desarrollado un método cuyas etapas, e ingredientes y condiciones de operación que intervienen en él, dan como resultado la nueva solución
20 acuosa de Ciclosporina-A, que es parte fundamental de la novedad de la presente invención.

Después de múltiples pruebas dirigidas a obtener una solución de Ciclosporina-A en un medio no oleoso, se encontró que la solución oftálmica **Sophisen**[®] descrita en la patente Norteamericana No. 6,071,958,
25 que es propiedad del mismo solicitante, permitió solubilizar la Ciclosporina-A en condiciones que no se habían logrado hasta hoy. Aunque el **Sophisen**[®] se concibió originalmente como una solución acarreadora para ingredientes activos de aplicación oftálmica con el propósito de evitar los problemas de dolor, sensación de ardor, irritación y

otras incomodidades que resultan de la aplicación tópica de tales ingredientes, los resultados de dichas pruebas han permitido comprobar que el **Sophisen®** tiene la propiedad de favorecer la solubilización en agua de algunos ingredientes activos, por ejemplo el diclofenaco de sodio y la

5 Ciclosporina-A, entre otros.

Es un objeto adicional de la presente invención proponer un novedoso método de preparación de Ciclosporina-A en solución acuosa cuyo valor clínico de ésta se ve reflejado en la seguridad, inocuidad y tratamiento del paciente, y su valor farmacéutico radica en el manejo de un

10 vehículo de fácil acceso que no solamente permite la solubilidad de la Ciclosporina-A sino también favorece la tolerancia del paciente al tratamiento.

Es un objeto de la invención proporcionar una nueva solución acuosa de Ciclosporina-A de aplicación oftálmica que reduce la inflamación de la conjuntiva del ojo previniendo la apoptosis inducida por los linfocitos en

15 las células acinares y favoreciendo así la cicatrización y restablecimiento del tejido previamente enfermo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una solución oftálmica de Ciclosporina-A que al prepararse en solución acuosa evita los efectos secundarios y/o adversos que resultan del uso de excipientes

20 oleosos como actualmente se preparan.

En una modalidad de la presente invención la novedosa solución acuosa comprende: Ciclosporina-A en una concentración de 0.001% a 0.1%, alcohol etílico en una concentración de 0.01% a 1.0%, un quelante de iones (por ejemplo, edetato disódico dihidratado) que va de una

25 concentración de 0.001% a 0.5%, uno o más agentes surfactantes (por ejemplo, polisorbato 40, polisorbato 80, estearato de polioxil 40 o lauril sulfato de sodio), que van de una concentración de 0.0001% a 20% y un sistema amortiguador de pH y osmolaridad el cual puede incluir cloruro de

sodio, ácido bórico, ácido sórbico, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o una combinación de los mismos.

5

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1A y 1B son imágenes al microscopio electrónico de transmisión de **Sophisen**[®] (A) teñido negativamente con acetato de uranilo y Ciclosporina-A asociada al **Sophisen**[®] (B) obtenida por replicación. La
10 barra representa 200 nm. .

Las figuras 2A y 2B son imágenes por microscopía electrónica de transmisión de **Sophisen**[®] teñida negativamente con acetato de uranilo. Panel A, imagen con escala de 500 nanómetros en donde se puede apreciar estructuras aisladas y fusionadas. Panel B, imagen con escala de 200
15 nanómetros en donde se observa la superficie de partículas individuales.

Las figuras 3A y 3B representan imágenes de microscopía electrónica de barrido de estructuras obtenidas al adicionar Ciclosporina-A al **Sophisen**[®]. Panel A, representa una partícula a alta resolución en donde se puede observar la relación íntima de estructuras pequeñas con otra de
20 mayor tamaño. La escala es de 200 nanómetros. Panel B, Vista de un campo a escala de 1 micra. .

La figura 4 es una gráfica que muestra la recuperación de la prueba de Schirmer con tres soluciones distintas, la primera formulada a base de Ciclosporina-A al 0.1%, la segunda con Ciclosporina-A al 0.05% y la
25 tercera un placebo.

La figura 5 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de Schirmer expresados en valores porcentuales.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE LA INVENCION

Después de múltiples pruebas dirigidas a obtener una solución de Ciclosporina-A en un medio no oleoso, se encontró que la solución oftálmica **Sophisen®** descrita en la patente Norteamericana No. 6,071,958, que es propiedad del mismo solicitante, permitió solubilizar la Ciclosporina-A en condiciones que no se habían logrado hasta hoy. Aunque el **Sophisen®** se concibió originalmente como una solución

5 Ciclosporina-A en un medio no oleoso, se encontró que la solución oftálmica **Sophisen®** descrita en la patente Norteamericana No. 6,071,958, que es propiedad del mismo solicitante, permitió solubilizar la Ciclosporina-A en condiciones que no se habían logrado hasta hoy. Aunque el **Sophisen®** se concibió originalmente como una solución

10 acarreadora para ingredientes activos de aplicación oftálmica con el propósito de evitar los problemas de dolor, sensación de ardor, irritación y otras incomodidades relacionadas con la aplicación tópica de tales ingredientes en el tratamiento de diversas afecciones oculares, los resultados de dichas pruebas han permitido comprobar que el **Sophisen®**

15 tiene la propiedad de favorecer la solubilización en agua de algunos ingredientes activos, por ejemplo el diclofenaco de sodio y la Ciclosporina-A, entre otros.

En una primera modalidad de la invención se proporciona un método para preparar una solución acuosa de Ciclosporina-A para el tratamiento de

20 afecciones oculares. La solución acuosa se prepara en dos fases y a continuación se describe un ejemplo de realización:

EJEMPLO

La fase 1 del método consiste en preparar una solución acarreadora oftálmica **Sophisen®**, dicha fase 1 comprendiendo las siguientes etapas:

25 oftálmica **Sophisen®**, dicha fase 1 comprendiendo las siguientes etapas:

1.- Se vierten 60 litros de agua purificada en un tanque enchaquetado de acero inoxidable y se calienta a $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

- 2.- Se inicia la agitación del agua en el tanque a una velocidad de 500 a 550 rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación;
- 3.- Se agregan 7 Kg de polioxil-40-estearato, manteniendo la temperatura constante por alrededor de 10 minutos para permitir que se disuelva;
- 4.- Se agregan 100 g de edetato disódico dihidratado y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
- 5.- Se agregan 300 g de cloruro de sodio y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
- 6.- Se agregan 95 g de ácido bórico y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
- 7.- Se hace circular agua fría en la chaqueta del tanque de 10 a 25 minutos hasta que su contenido alcance una temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 8.- Se agregan 220 g de ácido sórbico lentamente manteniendo la temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 25 a 35 minutos;
- 9.- Se mide el pH de la solución contenida en el tanque y se ajusta con hidróxido de sodio a 7.15 ± 0.15 ;
- 10.- Se inicia recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque para llevar su contenido a una temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 11.- Se agregan 40 g de bisulfito de sodio y se espera 5 minutos para que se disuelva por completo; y
- 12.- Se separan 750 ± 250 mL de la solución preparada en esta primera fase en un recipiente adecuado y se procede con:
- 25 La fase 2 del método que consiste en solubilizar la Ciclosporina-A, dicha fase comprendiendo las siguientes etapas:
- 1.- En un vaso de precipitado de 2 L se colocan 500 mL de alcohol etílico y se inicia la agitación de la solución a $500 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$;

2.- Se agregan 100 g de Ciclosporina-A y se espera a que se disuelva por completo; y

3.- Se agregan 500 mL de polisorbato 80 y se agita por 5 minutos para que se homogeneice la solución.

5 Finalmente, se agrega la solución obtenida durante la fase 2 a la solución de la fase 1 mientras ésta se mantiene en agitación de 500 a 550 rpm. Se deja de agitar mientras se completa el volumen a 100 litros agregando agua purificada y se reinicia la agitación de la solución por una hora mas a una velocidad de 500 a 550 rpm.

10 En una modalidad de realización de la presente invención la solución acuosa obtenida mediante el método antes descrito comprende: Ciclosporina-A en una concentración de 0.001% a 0.1%, alcohol etílico en una concentración de 0.01% a 1.0%, un quelante de iones (por ejemplo, edetato disódico dihidratado) que va de una concentración de 0.001% a
15 0.5%, uno o más agentes surfactantes (por ejemplo, polisorbato 40, polisorbato 80, estearato de polioxil 40, lauril sulfato de sodio), que van de una concentración de 0.0001% a 20% y un sistema amortiguador de pH y osmolaridad el cual puede incluir cloruro de sodio, ácido bórico, ácido sórbico, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, fosfato monobásico de
20 sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o una combinación de los mismos.

La novedosa solución acuosa de Ciclosporina-A obtenida mediante el procedimiento como se describe antes se caracteriza porque tiene un peso molecular de 152 kDa y un índice de polidispersión del orden de 1.30.
25 Asimismo, el radio hidrodinámico del producto obtenido es en promedio de 5.14 nm.

Adicionalmente se llevaron a cabo estudios de Microscopía Electrónica de Transmisión para identificar el tipo de estructura presente en el **Sophisen®** en presencia y ausencia de Ciclosporina-A. Para ello, se

utilizó un microscopio electrónico de transmisión, modelo JEOL 2000X. Previamente se preparó la solución acuosa de Ciclosporina-A y **Sophisen®** y se procesó con acetato de uranilo. En este estudio fue posible identificar estructuras de un tamaño con un radio similar a los obtenidos por dispersión dinámica de luz (Fig. 1).

Por su parte, en las imágenes de las figuras 2 y 3, también se observan estructuras de mayor tamaño, que probablemente sean agregados de las estructuras más pequeñas. La adición de Ciclosporina-A al **Sophisen®**, induce uniformemente la formación de partículas de aproximadamente 1 micra de diámetro en donde se aprecia la asociación de partículas pequeñas a una partícula central (Fig. 3).

De todo lo anterior se concluye que la nueva solución de Ciclosporina-A asociada al **Sophisen®**, es una solución verdadera, ya que el diámetro hidrodinámico de la partícula es menor a 10 nanómetros. La solución es transparente y estable puesto que en los ensayos de estabilidad a diferentes temperaturas durante 30 meses no presentaron indicios de precipitado o turbidez. Además las propiedades de uno de los componentes de la formulación, el polioxil 40-estearato, permite el complejo Ciclosporina-A **Sophisen®** permanezca adheridos mas tiempo en la superficie corneal y el activo sea liberado con facilidad una vez aplicado sobre la superficie del ojo.

Asimismo, se llevó a cabo una evaluación clínica de la seguridad, la eficacia y la tolerancia de una solución oftálmica tópica de Ciclosporina-A al 0.1% versus las de una solución oftálmica de Ciclosporina-A al 0.05% y las de un placebo.

Para tal efecto, el estudio abarcó un total de 117 pacientes con diagnóstico de Síndrome de ojo seco, los cuales recibieron de forma aleatoria, Ciclosporina-A al 0.1%, Ciclosporina-A al 0.05% ó placebo, y se le dio un seguimiento a 120 días, durante los cuales se evaluaron

parámetros tanto subjetivos como objetivos los cuales son indicadores de la evolución de la enfermedad.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO CLINICO

5 El estudio hecho fue aleatorio, doble ciego, placebo controlado y que incluyó 117 pacientes: Todos los pacientes recibieron durante las dos primeras semanas de estudio hipromelosa a libre demanda (fase de lavado), a partir de la tercera semana de estudio, además de recibir lubricante a libre demanda, se administró cada 12 horas una gota en cada ojo del artículo de prueba designado previamente: 38 pacientes recibieron placebo, 45
10 pacientes recibieron Ciclosporina-A al 0.05% y 34 pacientes recibieron Ciclosporina-A al 0.1%.

Para evaluar la seguridad se emplearon la tinción de la superficie ocular con Rosa de bengala, evaluación de la integridad de la superficie
15 ocular e hiperemia conjuntival. Para evaluar la eficacia de los artículos de estudio se emplearon los siguientes parámetros: Prueba de Schirmer y Tiempo de ruptura lagrimal (BUT). Para evaluar la tolerancia fue aplicado un cuestionario a cada paciente con preguntas subjetivas y que hacían alusión al ardor y sensación de cuerpo extraño

20

RESULTADOS DEL ESTUDIO CLINICO

La gráfica de la figura 4 muestra que la producción lagrimal evaluada por la prueba de Schirmer es mayor con la solución de
25 Ciclosporina-A al 0.1% que con las otras dos soluciones de prueba utilizadas de Ciclosporina-A al 0.05% y placebo.

Por su parte, la gráfica de la figura 5 muestra la producción de lágrima evaluada por la prueba de Schirmer en valores porcentuales, por lo que se concluyó que en todos los pacientes que recibieron la solución

oftálmica de Ciclosporina-A al 0.1% recuperaron el funcionamiento de la superficie corneal.

En la comparación de la mejoría en la sensación de cuerpo extraño entre la solución de Ciclosporina-A al 0.1% y el placebo, la solución de
5 Ciclosporina-A fue superior en un 85%

Asimismo, con el estudio realizado se comprobó que la solución acuosa de Ciclosporina-A al 0.1% disminuyó la sensación de quemadura en un 55% comparado con placebo.

10

CONCLUSION

Considerando los parámetros previamente analizados, la nueva solución acuosa de Ciclosporina-A se puede considerar como segura, eficaz y bien tolerada.

15 Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio de estabilidad de la nueva solución oftálmica para lo cual la fabricación de Lotes Piloto se realizó de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes (cGMP's) y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Una vez fabricados los tres lotes piloto fueron sometidos a estudio de estabilidad
20 para establecer como la calidad del producto varia bajo la influencia de una variedad de factores ambientales como la temperatura, facilitando el establecimiento de las condiciones de almacenamiento y la fecha de caducidad, además de determinar la capacidad del producto para permanecer dentro de especificaciones para asegurar su identidad, potencia,
25 calidad y pureza.

El estudio de estabilidad acelerada se diseñó para incrementar el porcentaje de degradación física de un producto farmacéutico utilizando condiciones de almacenamiento exageradas a temperaturas de 30°C y 40°C con el propósito de predecir la fecha de caducidad tentativa.

Se elaboró un protocolo que incluye la metodología para determinar la estabilidad del producto y el programa de muestreo para análisis. Los estudios de estabilidad cumplen con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, así como las guías para las pruebas de estabilidad del ICH.

La frecuencia de análisis fue suficiente para establecer las características de estabilidad del producto, las condiciones de almacenamiento fueron 30°C y 40°C y las muestras fueron analizadas a 1, 2, 3, 4.5 y 6 meses. Asimismo durante todo el estudio se evaluó el comportamiento del producto bajo condiciones normales de almacenamiento (estabilidad a largo plazo), es decir, a temperatura ambiente (15–30°C). Analizando cada 3 meses durante el primer año, semestralmente durante el segundo año y por ultimo anualmente hasta completar 24 meses el estudio. Esta evaluación no cubre solamente la estabilidad química, sino también las propiedades físicas, además de las características y propiedades organolépticas.

Para la cuantificación del principio activo Ciclosporina-A, se utilizó un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución. Este método cumple con los parámetros analíticos que se consideran en una validación de acuerdo a la metodología especificada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), en las normas del Comité Internacional de Harmonización (ICH) y al Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección de Control de Insumos para la Salud. Esta metodología se basa en las características estructurales, propiedades químicas o biológicas de la Ciclosporina-A y distingue al principio activo de sus productos de degradación, además de que tiene la capacidad para cuantificar exacta y específicamente a la Ciclosporina-A.

En el Estudio de Estabilidad no se observan cambios significativos en los parámetros analizados y no se detectaron productos de degradación en ninguna de las muestras conservadas bajo condiciones normales de almacenamiento.

- 5 Por lo antes expuesto, se confirma que el producto es estable durante 24 meses en la presentación de frasco gotero de polietileno de baja densidad, conservados bajo condiciones normales de almacenamiento en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de
10 olores extraños u otras formas de contaminación.

Conforme a los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad la solución acuosa de Ciclosporina-A retiene las mismas propiedades y características que posee al tiempo de su manufactura y cumple con los criterios aceptados para la estabilidad química, física y microbiológica,
15 asegurando su identidad, calidad y pureza.

A continuación se incorporan las distintas tablas que resumen los resultados de dicho estudio de estabilidad de la nueva solución.

RESULTADOS

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Nombre del producto:	<u>SOLUCION ACUOSA DE CICLOSPORINA-A</u>
Principio activo:	Ciclosporina 0.05% Ciclosporina 0.1%
Forma farmacéutica:	Solución Oftálmica
Material de envase:	Frasco gotero, inserto y tapa blanca, etiqueta y banda de seguridad

Producto	Lote	Tipo de lote (experimental), Piloto, planta, producción	Fecha de fabricación
Ciclosporina 0.1%	SE0015	Lote piloto	Sep. 01 2000
Ciclosporina 0.1%	SE0025	Lote piloto	Sep. 01 2000
Ciclosporina 0.1%	SE0035	Lote piloto	Sep. 01 2000
Ciclosporina 0.05%	SE0105	Lote piloto	Sep. 27 2000
Ciclosporina 0.05%	SE0115	Lote piloto	Sep. 27 2000
Ciclosporina 0.05%	SE0125	Lote piloto	Sep. 27 2000

Muestras analizadas (por lote)	500 muestras
Almacenamiento / condiciones de análisis:	Temperatura ambiente (15 - 30°C) Humedad no más de 65%
	30°C
	40°C

Ciclosporina 0.1% Lote SE0015

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	6.79	No detectados	100.1
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	6.93	No detectados	100.4
	6	STI	Estéril	6.88	No detectados	100.6
	9	STI	-	6.99	-	99.3
	12	STI	Estéril	6.90	No detectados	99.7
	18	STI	-	6.89	-	98.3
	24	STI	Estéril	6.67	No detectados	98.9
30°C	1	STI	-	6.95	-	98.5
	2	STI	-	6.89	-	100.5
	3	STI	Estéril	6.88	No detectados	100.0
	4.5	STI	-	6.84	-	100.6

	6	STI	Estéril	6.81	No detectados	100.7
40°C	1	STI	-	6.85	-	98.6
	2	STI	-	6.75	-	100.6
	3	STI	Estéril	6.71	No detectados	100.8
	4.5	STI	-	6.63	-	101.3
	6	STI	Estéril	6.57	No detectados	103.4

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Ciclosporina 0.1% Lote SE0025

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	6.78	No detectados	99.5
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	6.95	No detectados	100.2
	6	STI	Estéril	6.93	No detectados	100.1
	9	STI	-	7.02	-	100.3
	12	STI	Estéril	6.92	No detectados	98.4
	18	STI	-	6.88	-	99.0
	24	STI	Estéril	6.72	No detectados	99.1
30°C	1	STI	-	6.94	-	99.0
	2	STI	-	6.89	-	100.6
	3	STI	Estéril	6.90	No detectados	101.1
	4.5	STI	-	6.84	-	100.4
	6	STI	Estéril	6.83	No detectados	100.9
40°C	1	STI	-	6.84	-	98.9
	2	STI	-	6.75	-	100.1
	3	STI	Estéril	6.73	No detectados	101.9

	4.5	STI	-	6.63	-	102.1
	6	STI	Estéril	6.58	No detectados	103.7

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Ciclosporina 0.1% Lote SE0035

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	7.13	No detectados	101.9
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	7.02	No detectados	102.1
	6	STI	Estéril	7.00	No detectados	103.2
	9	STI	-	7.09	-	100.2
	12	STI	Estéril	7.02	No detectados	101.1
	18	STI	-	6.98	-	101.7
	24	STI	Estéril	6.80	No detectados	101.9
30°C	1	STI	-	7.04	-	101.0
	2	STI	-	6.99	-	102.7
	3	STI	Estéril	6.99	No detectados	101.3
	4.5	STI	-	6.93	-	104.0
	6	STI	Estéril	6.92	No detectados	104.9
40°C	1	STI	-	6.97	-	101.2
	2	STI	-	6.87	-	102.0
	3	STI	Estéril	6.84	No detectados	102.1
	4.5	STI	-	6.75	-	105.4
	6	STI	Estéril	6.73	No detectados	106.1

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Ciclosporina 0.05% Lote SE0105

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	6.95	No detectados	102.2
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	6.90	No detectados	98.4
	6	STI	Estéril	6.90	No detectados	98.1
	9	STI	-	6.77	-	98.4
	12	STI	Estéril	6.76	No detectados	99.3
	18	STI	-	6.69	-	98.8
	24	STI	Estéril	6.70	No detectados	98.0
30°C	1	STI	-	6.94	-	98.2
	2	STI	-	6.88	-	98.8
	3	STI	Estéril	6.78	No detectados	97.4
	4.5	STI	-	6.77	-	98.0
	6	STI	Estéril	6.77	No detectados	100.6
40°C	1	STI	-	6.74	-	97.4
	2	STI	-	6.66	-	98.4
	3	STI	Estéril	6.56	No detectados	97.8
	4.5	STI	-	6.53	-	98.8
	6	STI	Estéril	6.54	No detectados	101.6

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Ciclosporina 0.05% Lote SE0115

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	6.91	No detectados	102.6
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	6.79	No detectados	101.6
	6	STI	Estéril	6.83	No detectados	101.6
	9	STI	-	6.70	-	100.4
	12	STI	Estéril	6.70	No detectados	98.4
	18	STI	-	6.66	-	100.0
	24	STI	Estéril	6.58	No detectados	100.2
30°C	1	STI	-	6.81	-	101.2
	2	STI	-	6.77	-	100.0
	3	STI	Estéril	6.68	No detectados	101.6
	4.5	STI	-	6.62	-	99.2
	6	STI	Estéril	6.70	No detectados	101.2
40°C	1	STI	-	6.64	-	100.0
	2	STI	-	6.58	-	100.2
	3	STI	Estéril	6.49	No detectados	103.6
	4.5	STI	-	6.46	-	100.8
	6	STI	Estéril	6.42	No detectados	104.2

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Ciclosporina 0.05% Lote SE0125

Determinación		Apariencia	Esterilidad	pH	Productos de degradación	Ciclosporina
Temperatura	Meses	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla	Estéril	6.0 – 7.8	No detectados	90.0 – 110.0%
Inicial	0	STI	Estéril	6.89	No detectados	101.8
Temperatura ambiente (15 - 30°C)	3	STI	Estéril	6.91	No detectados	98.2
	6	STI	Estéril	6.98	No detectados	100.8
	9	STI	-	6.85	-	98.6
	12	STI	Estéril	6.83	No detectados	97.5
	18	STI	-	6.74	-	100.6
	24	STI	Estéril	6.73	No detectados	98.6
30°C	1	STI	-	6.93	-	99.8
	2	STI	-	6.91	-	100.4
	3	STI	Estéril	6.86	No detectados	103.4
	4.5	STI	-	6.89	-	97.8
	6	STI	Estéril	6.88	No detectados	100.4
40°C	1	STI	-	6.82	-	100.6
	2	STI	-	6.77	-	100.2
	3	STI	Estéril	6.67	No detectados	100.8
	4.5	STI	-	6.68	-	100.4
	6	STI	Estéril	6.63	No detectados	104.4

STI: Solución transparente incolora.

Plazo de caducidad	24 meses
Conclusiones	De acuerdo a los resultados, todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los límites establecidos

Aún cuando la invención se ha descrito en sus modalidades
5 preferidas de realización, los expertos en la materia estarán de acuerdo
que a partir de la descripción anterior se pueden deducir algunas variantes,

modificaciones o cambios que necesariamente caerán dentro del concepto inventivo reclamado. Por ejemplo, aunque la presente descripción está referida particularmente a una solución oftálmica de Ciclosporina-A para uso tópico, cualquier especialista en la materia deducirá que la luz de las
5 revelaciones hechas sobre la metodología para preparar dicha solución y de la formulación descrita de la misma se pueden inferir algunas otras variantes que conlleven a la preparación de una solución de administración distinta a la tópica, es decir, por vía oral, inyectable, dérmica, etc.

Asimismo, se ha encontrado que la solución acuosa aquí descrita ha
10 sido empleada con excelentes resultados en la recuperación de pacientes sometidos a cirugías de Pterigión y refractiva (Lasik), en el tratamiento de conjuntivitis alérgica, y para evitar el rechazo en el transplante de cornea.

También se reclama el derecho exclusivo de uso de la presente invención no solo para el tratamiento de los padecimientos antes señalados
15 sino para cualesquier otro tratamiento distinto a los oculares en el que la administración del producto por cualquier vía rinda los resultados deseados.

Por consiguiente, la materia descrita aquí deberá interpretarse solo para ejemplificar formas posibles de materialización y no en sentido
20 limitativo del alcance de la presente invención, el cual solo estará determinado por el contenido de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para preparar una solución acuosa de Ciclosporina-A, de uso tópico, para el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende una primera fase que consiste en preparar una solución acarreadora oftálmica, y una segunda fase que consiste en solubilizar la Ciclosporina-A; y en que las soluciones obtenidas en la primera y segunda fases se mezclan mientras se mantiene una agitación de 500 a 550 rpm para obtener una solución acuosa de Ciclosporina-A eficaz para el tratamiento de afecciones oculares.
- 2.- El método de la reivindicación 1, en el que la primera fase del método comprende las siguientes etapas:
- a) Se vierten 60 litros de agua purificada en un tanque enchaquetado de acero inoxidable y se calienta el agua para que alcance una temperatura de $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
 - b) se inicia la agitación del agua en el tanque a una velocidad de 500 a 550 rpm; la agitación se mantiene constante durante todo el proceso de preparación;
 - c) se agregan 7 Kg de polioxil-40-estearato, manteniendo la temperatura constante por alrededor de 10 minutos para permitir que se disuelva;
 - d) se agregan 100 g de edetato disódico dihidratado y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
 - e) se agregan 300 g de cloruro de sodio y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
 - f) se agregan 95 g de ácido bórico y se espera 5 minutos a que se disuelva por completo;
 - g) se hace circular agua fría en la chaqueta del tanque de 10 a 25 minutos hasta que su contenido alcance una temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

h) se agregan 220 g de ácido sórbico lentamente manteniendo la temperatura de $52^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 25 a 35 minutos;

i) se mide el pH de la solución contenida en el tanque y se ajusta con hidróxido de sodio a 7.15 ± 0.15 ;

5 j) se inicia recirculación de agua fría en la chaqueta del tanque para llevar su contenido a una temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

k) se agregan 40 g de bisulfito de sodio y se espera 5 minutos para que se disuelva por completo; y

10 l) se separan 750 ± 250 mL de la solución preparada en esta primera fase en un recipiente adecuado.

3.- El método de la reivindicación 1, en el que la segunda fase del método comprende las siguientes etapas:

i) se colocan 500 mL de alcohol etílico en un vaso de precipitado de 2 L y se agita a $500 \text{ rpm} \pm 50 \text{ rpm}$;

15 ii) se agregan 100 g de Ciclosporina-A al vaso de precipitado y se espera a que se disuelva por completo; y

iii) se agregan 500 mL de polisorbato 80 al vaso de precipitado y se agita por 5 minutos para que se homogeneice la solución.

4.- Una solución acuosa de Ciclosporina-A para el tratamiento de afecciones oculares, que comprende: Ciclosporina-A en una concentración de 0.001% a 0.1%; alcohol etílico en una concentración de 0.01 a 1.0%; un quelante de iones que va de una concentración de 0.001% a 0.5%; uno o mas agentes surfactantes que van de una concentración de 0.0001% a 20%; y un sistema amortiguador de pH y osmolaridad.

25 5.- La solución acuosa de Ciclosporina-A de la reivindicación 4, en la que el quelante de iones es edetato disódico dihidratado.

6.- La solución acuosa de Ciclosporina-A de la reivindicación 4, en la que el o los agentes surfactantes se seleccionan del grupo que consiste de

polisorbato 40, polisorbato 80, estearato de polioxil 40 y lauril sulfato de sodio.

7.- La solución acuosa de Ciclosporina-A de la reivindicación 4, en la que el sistema amortiguador se selecciona del grupo que consiste de cloruro de sodio, ácido bórico, ácido sórbico, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o combinaciones de los mismos.

8.- La solución acuosa de Ciclosporina-A de la reivindicación 1, en la que la solución acarreadora es **Sophisen®**

9.- Un método para el tratamiento de afecciones oculares que consiste en administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente adecuada de una solución acuosa de Ciclosporina-A preparada mediante el método de la reivindicación 1.

10.- Un método para el tratamiento de afecciones oculares que comprende administrar a un paciente una dosis farmacéuticamente aceptable de la solución acuosa de Ciclosporina-A de la reivindicación 4.

11.- El método de la reivindicación 6, en el que las afecciones oculares que van a tratarse se seleccionan del grupo de enfermedades con involucro ocular en las que es indispensable lograr una modulación de las respuestas del sistema inmune, por ejemplo, trasplantes de córnea, enfermedades sistémicas de índole autoinmune con afección ocular, por ejemplo síndrome de Sjögren, lupus, artritis reumatoide, síndrome de ojo seco relacionado o no con el síndrome de Sjögren, escleritis y uveítis, entre otras.

12.- Una solución de Ciclosporina-A para administrarse al paciente por vía tópica, inyectable, dérmica, rectal u oral.

1/4

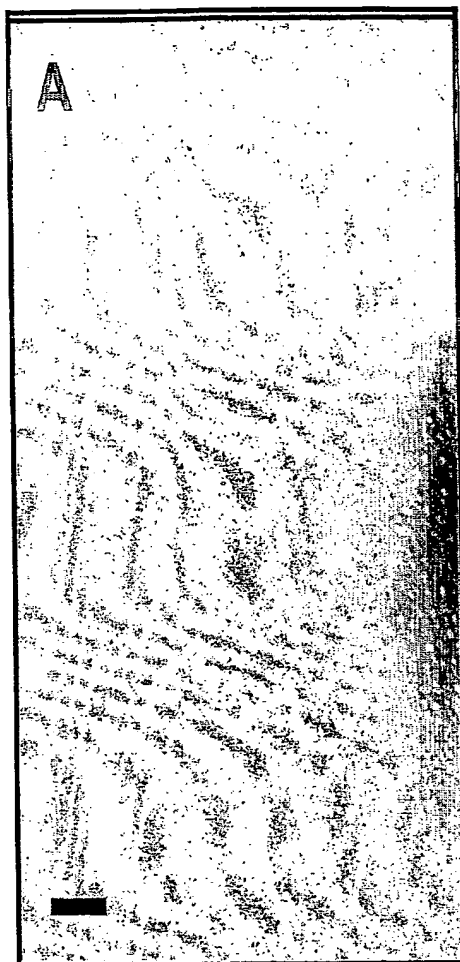


FIG. 1A

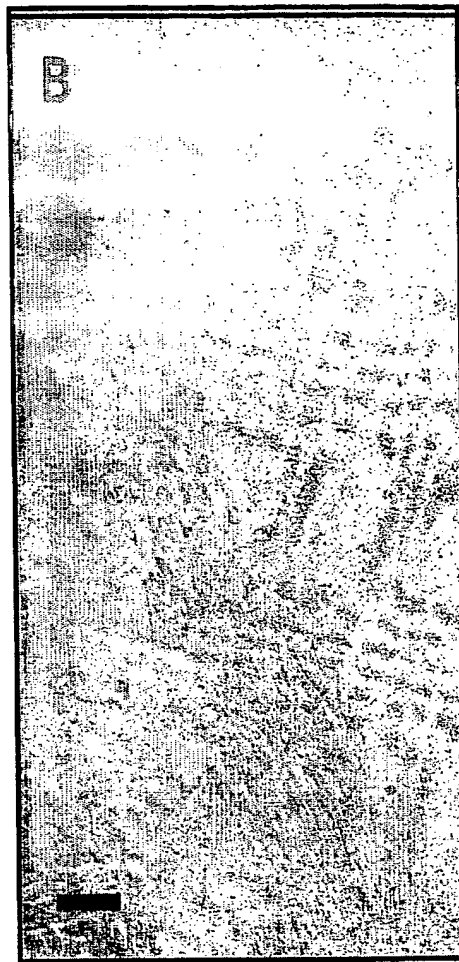


FIG. 1B

2/4



FIG. 2A

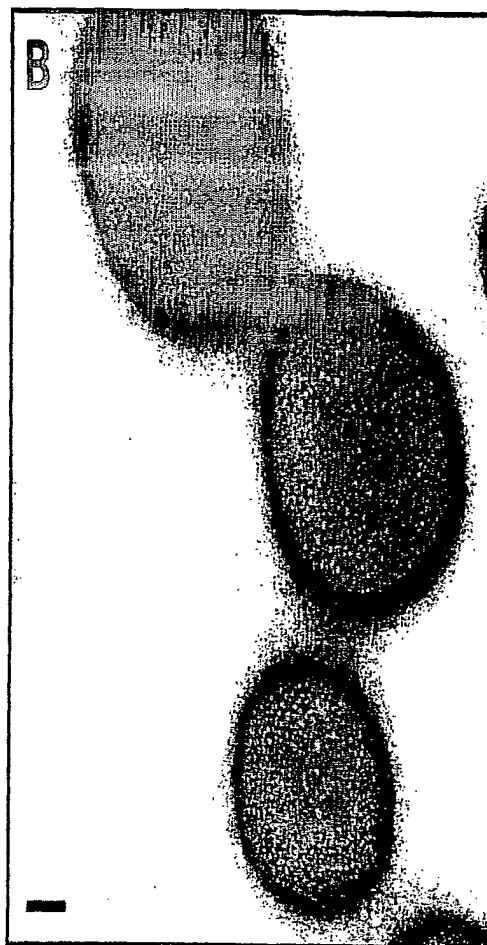


FIG. 2B

3/4

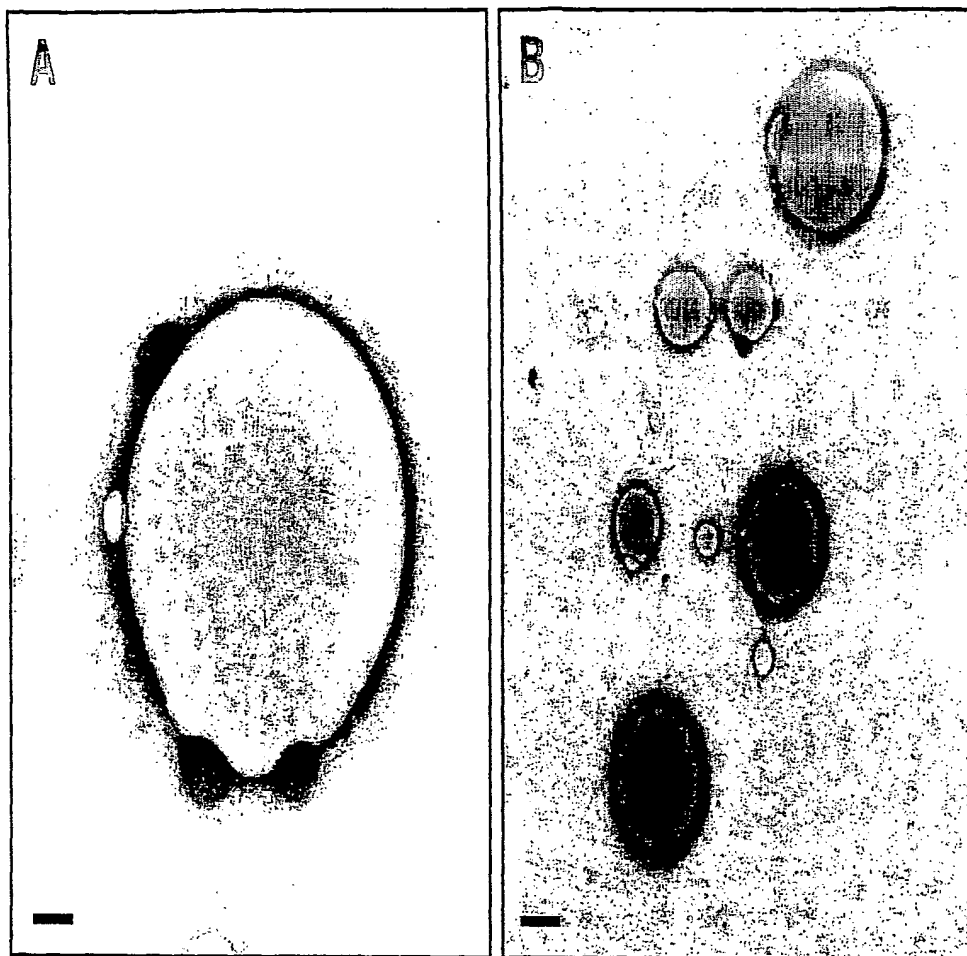


FIG. 3A

FIG. 3B

4/4

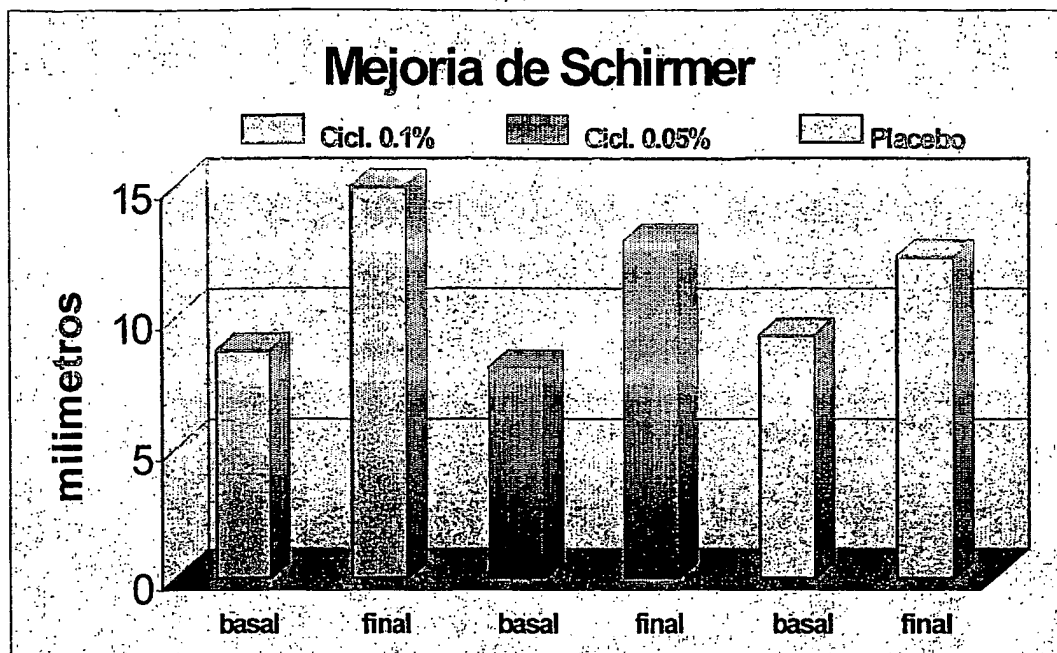


FIG. 4

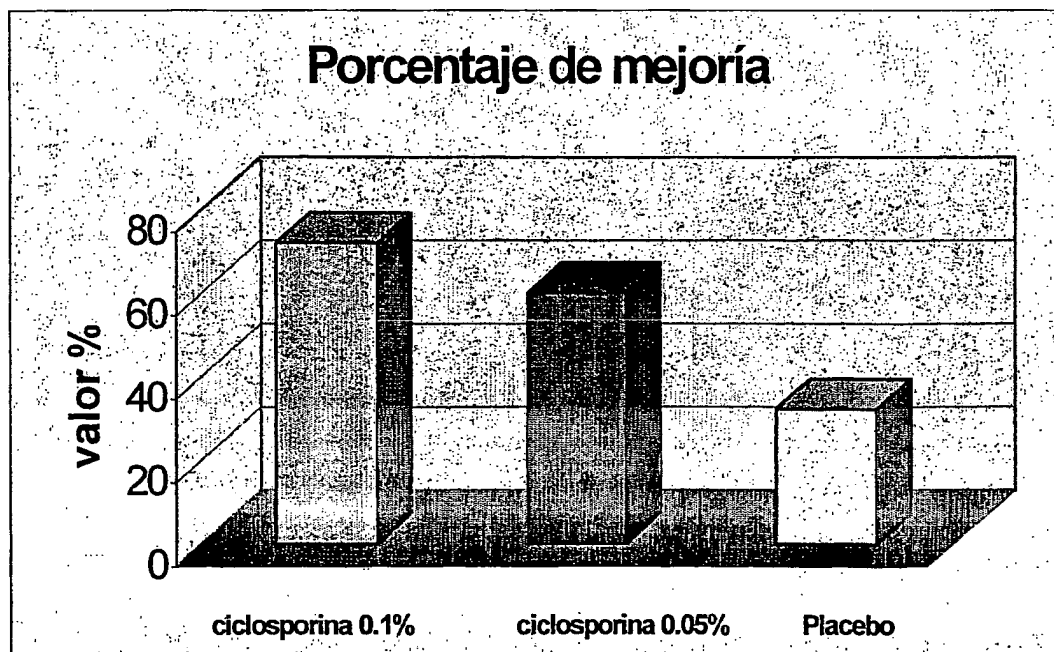


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX 03/00040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC⁷ A61K 38/13, 9/00, 9/08, A61P 17/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC⁷		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9323010 A (NOVARTIS AG) 25.11.1993 examples 1-5.	1-12
A	EP 868909 A (JIMENEZ-BAYARDO, A.) 07.10.1998 page 3, lines 20-35; page 4, line 34- page 5, line 14; claims 1,2	1-12
X	EP 1142566 A (LABORATOIRE MEDIDOM S.A.) 10.10.2001. abstract, page 2, lines 56-58	12
X	JP 5058906 A (SANKYO CO LTD) 09.03.1993 (abstract) (in line), retrieved from EPOWPI Database	12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 October 2003 (16.10.2003)		28 January 2004 (28.01.2004)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 03/00040

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **9,10,11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9 to 11 relate to a method for treatment of the human body by therapy, the search was carried out and was based on the effects attributed to the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ MX 03/00040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9323010 A	25.11.1993	US 6582718 B	24.06.2003
		US 2002045601 A	18.04.2002
		US 5951971 A	14.09.1999
		HK 1004520 A	27.11.1998
		GR 3022990 T T	30.07.1997
		SG 45449 A	16.01.1998
		DK 642332 T T	16.06.1997
		DE 69307505 T T	24.07.1997
		ES 2098739 T T	01.05.1997
		EP 0642332 A	15.03.1995
		DE 69307505 D D	27.02.1997
		AT 47619 T T	15.02.1997
		CN 1084079 A	23.03.1994
		JP 7506579 T T	20.07.1995
EP 0868909 A	07.10.1998	DE 69809489 T T	04.09.2003
		ES 218745 T T	16.06.2003
		DK 868909 T T	20.01.2003
		DE 69809489 D D	02.01.2003
		AT 227976 T T	15.12.2002
		US 6071958 A	06.06.2000
		CA 2219065 A	14.09.1998
EP 1142566 A	10.10.2001	ZA 200102769 A	05.10.2001
		SK 4602001 A	06.11.2001
		CA 2342133 A	07.10.2001
		PL 346926 A	08.10.2001
		CZ 20011229 A	14.11.2001
		JP 2001316284 A	13.11.2001
		US 2001041671 A	15.11.2001
		AU 3340401 A	11.10.2001
		BR 0101332 A	06.11.2001
		CN 1317342 A	17.01.2001
JP 058906 A	09.03.1993	none	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 03/00040

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 38/13, 9/00, 9/08, A61P 17/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9323010 A (NOVARTIS AG) 25.11.1993 Ejemplos 1-5.	1-12
A	EP 868909 A (JIMENEZ-BAYARDO, A.) 07.10.1998 Página 3, líneas 20-35; página 4, línea 34- página 5, línea 14; reivindicaciones 1,2.	1-12
X	EP 1142566 A (LABORATOIRE MEDIDOM S.A.) 10.10.2001. Resumen, página 2, líneas 56-58	12
X	JP 5058906 A (SANKYO CO LTD) 09.03.1993 (resumen) (en línea). Recuperado de EPOWPI Database	12

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

16 Octubre 2003 (16.10.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 ENE 2004 23.01.04

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional

O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

N° de teléfono + 34 91 3495595

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/MX 03/00040

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 9, 10, 11
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
las reivindicaciones 9 a 11 se refieren a un método de tratamiento terapéutico aplicado al cuerpo humano, no obstante, la búsqueda se ha realizado para dichas reivindicaciones en base a los efectos atribuidos a la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la reserva

- ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/MX 03/00040

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9323010 A	25.11.1993	US 6582718 B	24.06.2003
		US 2002045601 A	18.04.2002
		US 5951971 A	14.09.1999
		HK 1004520 A	27.11.1998
		GR 3022990 T T	30.07.1997
		SG 45449 A	16.01.1998
		DK 642332 T T	16.06.1997
		DE 69307505 T T	24.07.1997
		ES 2098739 T T	01.05.1997
		EP 0642332 A	15.03.1995
		DE 69307505 D D	27.02.1997
		AT 47619 T T	15.02.1997
		CN 1084079 A	23.03.1994
		JP 7506579 T T	20.07.1995
EP 0868909 A	07.10.1998	DE 69809489 T T	04.09.2003
		ES 218745 T T	16.06.2003
		DK 868909 T T	20.01.2003
		DE 69809489 D D	02.01.2003
		AT 227976 T T	15.12.2002
		US 6071958 A	06.06.2000
		CA 2219065 A	14.09.1998
EP 1142566 A	10.10.2001	ZA 200102769 A	05.10.2001
		SK 4602001 A	06.11.2001
		CA 2342133 A	07.10.2001
		PL 346926 A	08.10.2001
		CZ 20011229 A	14.11.2001
		JP 2001316284 A	13.11.2001
		US 2001041671 A	15.11.2001
		AU 3340401 A	11.10.2001
		BR 0101332 A	06.11.2001
		CN 1317342 A	17.01.2001
JP 058906 A	09.03.1993	NINGUNO	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)